



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **174423**

(13) **B**

(51) **Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 495/04**

## Styret for det industrielle rettsvern

|                     |          |                                      |                       |
|---------------------|----------|--------------------------------------|-----------------------|
| (21) Søknadsnr      | 902832   | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer |                       |
| (22) Inng. dag      | 26.06.90 | (85) Videreføringsdag                |                       |
| (24) Løpedag        | 26.06.90 | (30) Prioritet                       | 27.06.89, AT, 1573/89 |
| (41) Alm. tilgj.    | 28.12.90 |                                      |                       |
| (44) Utlegningsdato | 24.01.94 |                                      |                       |

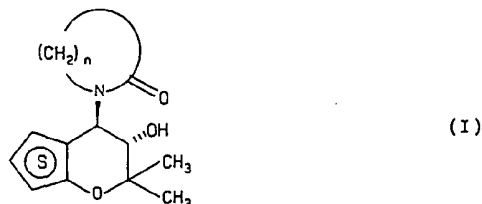
(71) Patentsøker Chemisch Pharmazeutische Forschungsgesellschaft mbH, St. Peter-Strasse 25, A-4021 Linz, AT  
(72) Oppfinner Dieter Binder, Wien, AT  
Franz Rovenszky, Bruck a.d. Leitha, AT  
Josef Weinberger, Bad Hall, AT  
Hubert Peter Ferber, Ansfelden, AT  
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tieno(3,2- b)pyraner

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

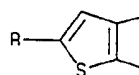
Fremgangsmåte for fremstilling av nye tienopyranderivater med generell formel:



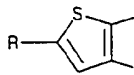
der resten



betyr en av formlene



II a)



II b)

eller



II c)

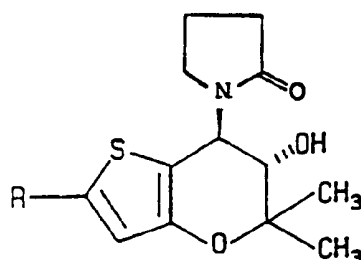
R betyr hydrogen eller en rest -CN, -CHO, -CH-NOH, -CONH<sub>2</sub> eller -COOR<sub>1</sub>,  
R<sub>1</sub> betyr resten (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, og  
n betyr et helt tall 3, 4 eller 5,  
såvel som deres anvendelse til behandling av sykdommer,  
som kan bli heilbredet ved aktivering av membran-K<sup>+</sup>-kanaler, som høyt blodtrykk og astma.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tieno[3,2-b]pyraner.

Fra EP-A 0 076 075 er benzopyraner som er substituert i 4-stilling med N-cykloalkanon kjent, og de har blodtrykks-senkende virkning.

Det er nå funnet at tienopyranderivater besitter en forbedret farmakologisk virkning i forhold til substansene fra EP-A 0 076 075.

Gjenstand for oppfinnelsen er derfor en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tieno[3,2-b]pyraner med generell formel:

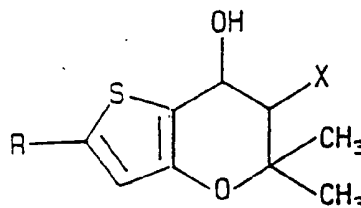


(I)

der

R betyr en rest  $-CN$ ,  $-CONH_2$ ,

karakterisert ved at man omsetter en forbindelse med generell formel:

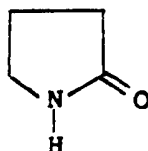


(II)

der

X betyr klor, brom eller jod, med en forbindelse med generell formel:

2



(III)

5 i et inert organisk fortynningsmiddel i nærvær av minst 2  
ekvivalenter av en sterk, ikke nukleofil base, som en  
alkalihydrid eller alkalitrimetylsilanolat og atskiller  
eventuelt det således oppnådde racematet i enantiomerene.

10 Forbindelsene med formel I er kirale. Foreliggende opp-  
finnelse omfatter både racematene til forbindelsen med formel  
I og også deres enantiomere.

15 Omsetningen av en forbindelse med formel III foregår i et  
reaksjonsinert, vannfritt organisk fortynningsmiddel, som  
f.eks. DMF eller DMSO. Mengden av det anvendte fortynnings-  
midlet er her ikke kritisk, når det blir anvendt et absolutt  
vannfritt fortynningsmiddel. Dersom bare spor av vann er  
20 blitt tilbake i fortynningsmidlet, bør den anvendte for-  
tynningsmengden bli beholdt så liten som mulig, dog må det på  
den annen side bli tatt hensyn til at det blir sørget for en  
god gjennomblanding av reaksjonspartnerne ved omrøring.

25 Ved gjennomføring av reaksjonen blir en forbindelse med den  
generelle formel III oppløst i fortynningsmidlet og blandet  
med 1-3 ekvivalenter, fortrinnsvis med et mindre overskudd av  
en sterk, ikke-nukleofil base som f.eks. alkalihydrid eller  
alkalitrimetylsilanolat under omrøring. Basen er her enten  
30 løst i samme fortynningsmiddel, eller i tilfellet med  
alkalihydrider, løst i parafinolje. Reaksjonstemperaturen  
ligger mellom 0 og 40°C, hvorved romtemperatur er fore-  
trukket. Det blir rørt videre i 5 minutter til 1 time inntil  
epoksiddannelsen er avsluttet.

35 Etter avslutning av reaksjonen blir reaksjonsløsningen  
innstilt nøytralt eller svakt surt med en svak syre,

fortrinnsvis eddiksyre. Den videre opparbeidingen foregår etter vanlige metoder som er kjent innenfor fagområdet, som f.eks. ekstraksjon, utfelling eller omkrystallisering.

5 Ved omsetningen over, oppstår det et racemat, dersom ikke enantiomerrene utgangsprodukter blir anvendt. Disse kan bli atskilt etter vanlige fremgangsmåter innenfor fagområdet, f.eks. analog J.M. Evens et al., J. Med. Chem. 29, 2194 (1986).

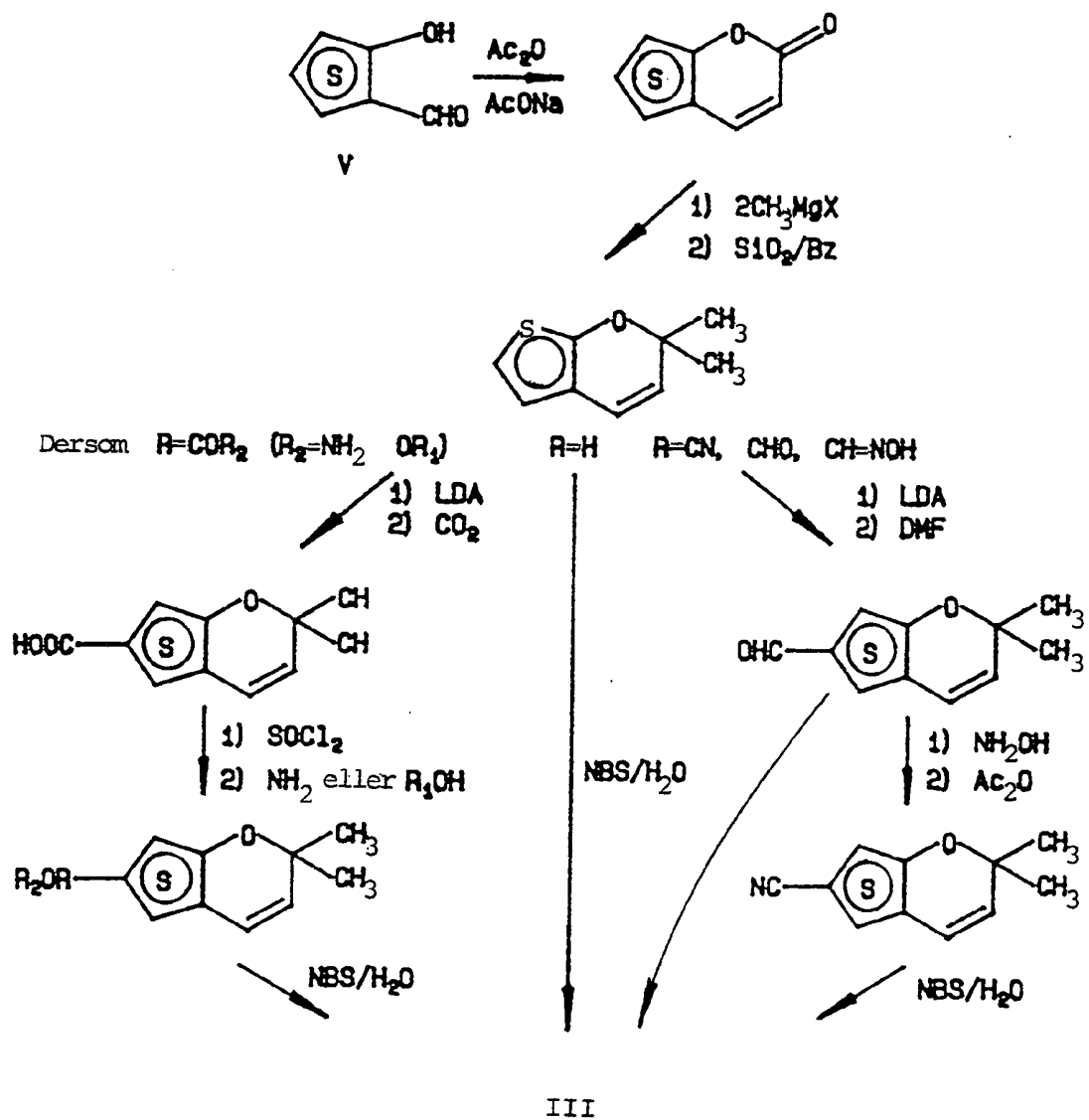
10 Det foregår f.eks. slik at man frembringer et diastereomerpar av en uretan med enantiomerren alfa-metyl-benzylisocyanat, atskiller deretter ved krystallisasjon eller søylekromatografi, og fjerner uretangruppen reduktivt med triklorsilan i  
15 nærvar av trietylamin.

Forbindelsen med den generelle formel III kan ved å gå ut fra forbindelser med formel V, bli fremstilt ifølge følgende reaksjonsskjema og angis i eksemplene ifølge vanlige kjemiske  
20 arbeidsmetoder innenfor fagområdet.

25

30

35



LDA: Litiumdiisopropylamid

DMF: Dimetylformamid

NBS: N-bromsuksinimid

De nye forbindelsene med formel I aktiverer in vivo- og in vitro-modeller av membran-K<sup>+</sup>-kanaler i glatt muskulatur.

På grunn av disse farmakologiske egenskapene kan de nye forbindelsene bli anvendt som medikament alene eller i blanding med andre virkesubstanser i form av vanlige galeniske tilberedninger ved sykdommer, som ved aktivering av membran-K<sup>+</sup>-kanaler lindrer eller heler f.eks. høyt blodtrykk eller astma.

Forbindelsen med formel I kan bli anvendt på mennesker og kan bli administrert på vanlig måte som f.eks. oralt eller parenteralt. Fortrinnsvis blir de administrert oralt, hvorved dagsdoseringen utgjør ca. 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis 0,2 til 20 mg/kg kroppsvekt. Den behandlende lege kan imidlertid, avhengig av allmenntilstand og alder til pasienten, type sykdom og type formulering, også foreskrive større og mindre doser av tilsvarende substans med formel I.

Dersom substansen ifølge oppfinnelsen blir anvendt til profylakse, er doseringene omtrent innenfor samme rammer som i behandlingstilfeller. Oral administrering er også foretrukket i tilfellet med profylakse.

Oppfinnelsen blir videre forklart ved hjelp av noen eksempler.

I eksemplene blir det anvendt følgende forkortelser:

|       |                  |
|-------|------------------|
| PE:   | Petroleter       |
| EE:   | Eddiksyreetyler  |
| THF:  | Tetrahydrofuran  |
| DMF:  | Dimetylformamid  |
| DMSO: | Dimetylsulfoksid |

Eksempel 1:

Trans-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-6-hydroksy-7-(2-okso-1-pyrrolidinyl)5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril

5 Til 10,2 g (35,4 mmol) trans-6-brom-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-7-hydroksy-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril i 50 ml DMSO abs. blir det dråpevis tilsatt 16,3 g (38,0 mmol) av en 26,2% løsning med natriumtrimetylsilanolat i DMSO abs. ved romtemperatur. Etter 20 minutters omrøring blir 4,3 g (50,3  
10 mmol) 2-pyrrolidinon tilsatt og deretter 21,5 g (50,1 mmol) med silanolatløsningen. Etter 2,5 timer blir 3,7 g (62,0 mmol) eddiksyre dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir fordelt mellom 150 ml vann og 100 ml etylacetat, fasen atskilt og den vandige fasen blir ekstrahert med 4 x 50 ml  
15 etylacetat.

De forenede organiske fasene blir tørket med natriumsulfat/-aktivkull, filtrert og løsningsmidlet blir avdestillert. Det blir igjen 8,3 g av en oransje-brun, halvkrystallinsk masse  
20 og denne blir krystallisert med etylacetat. Etter avfiltrering og digerering med 2 x 15 ml iskald etylacetat blir det igjen 5,0 g gulaktige krystaller, som blir omkrystallisert fra etanol/aktivkull.

25 Utbytte: 4,3 g fargeløse krystaller (41,6% av teoretisk)  
Frysepunkt: fra 233°C spaltning (etanol)

Utgangsproduktet kan bli fremstilt som følger:

30 5H-tieno[3,2-b]pyran-5-on

95,0 g (0,75 mol) 3-hydroksytiofen-2-karbaldehyd, 380 g (3,71 mol) acetanhydrid og 61,0 g (0,74 mol) vannfri natriumacetat blir oppvarmet 88 timer til koking. Oljebad-  
35 temperaturen blir under reaksjonen holdt på minst 170°C. Blandingen blir inndampet til tørking, det gjenværende 240 g blir lagt et sjikt med 500 ml eter og nøytralisert med 600 ml

mettet kaliumhydrogenkarbonatoppløsning. Blandingen blir filtrert over hyflo og filterkaken ekstrahert med 5 x 100 ml varm etylacetat. Fasene blir atskilt, den vandige fasen blir ekstrahert med 3 x 200 ml etylacetat. De forenede organiske fasene blir vasket med 100 ml vann.

Den organiske løsningen blir tørket med natriumsulfat/aktivkull, filtrert og inndampet til en tykk velling, filtrert og filterkaken blir digerert med 2 x 60 ml iskald etylacetat. De dannede 74,0 g lysbrune krystallene blir omkrystallisert fra acetonitril/aktivkull.

Utbytte: 68,2 g lysbeige krystaller (60,5% av teoretisk)  
Frysepunkt: 117-119°C spaltning (acetonitril)

5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran

Til 370 ml (1,11 mol) 3N metylmagnesiumbromid i eter blir en løsning av 65,0 g (0,43 mol) 5H-tieno[3,2-b]pyran-5-on i 650 ml THF abs. dråpevis tilsatt i løpet av ca. 35 minutter, slik at tilbakekjøling oppstår. Den blir etterrørt i 30 minutter. Reaksjonsblandingen blir tømt opp i en blanding av 1 l 25% ammoniumkloridoppløsning og 600 g is, fasen blir atskilt og den vandige fasen blir ekstrahert med 3 x 200 ml eter. De forenede organiske fasene blir tørket med natriumsulfat/aktivkull, filtrert og løsningsmidler blir destillert av. Den dannede 98 g rødbrune oljen blir tatt ut i 600 ml benzol abs. og oppvarmet med 60 g kiselgel på vannatskiller i 70 minutter til koking. Kiselgelen blir filtrert av, eluert fullstendig med metanol, filtratet blir tørket med natriumsulfat, filtrert og løsningsmidlet blir destillert av. Den dannede 74,5 g brune oljen blir delvis krystallisert med 60 ml diisopropyleter, filtrert, filtratet blir igjen inndampet og resten (63 g) blir rensset ved søylekromatografi (PE:EE = 9:1, 350 g kiselgel KG 60).

Utbytte: 34,3 g gule krystaller (48,3% av teoretisk)

Frysepunkt: 28-32°C

Kokepunkt: 60-65°C/16,0 mbar

5 5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbaldehyd

Til 27,0 g (0,27 mol) diisopropylamin i 100 ml abs. THF blir det ved -40°C dråpevis tilsatt 96 ml (0,24 mol) 2,5 N n-butyllitium i n-heksan. Løsningen blir ved -40°C blandet med  
10 29,1 g (0,18 mol) 5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran i 330 ml THF abs. og blandingen blir holdt i 2 timer ved 0°C. Den mørkerøde løsningen blir omsatt ved -50°C med 19,5 g (0,27 mol) DMF i 80 ml THF abs. Reaksjonsblandingen får stå ved romtemperatur, tømt i 1 l isvann og innstilt med 2 N saltsyre  
15 til pH 4. Fasen blir atskilt, den vandige fasen blir ekstrahert med 3 x 100 ml eter, de forenede organiske fasene blir vasket med 100 ml vann, tørket med natriumsulfat/aktivkull, filtrert og løsningsmiddel blir destillert av.

20 Den dannede 45 g mørkebrune oljen blir rensset ved søylekromatografi (PE:EE = 8:1, 200 g KG 60).

Den oppnådde oransje oljen blir krystallisert med diisopropyleter, filtrert og digerert med 2 x 35 ml iskald diisopropyleter.  
25

Utbytte: 23,5 g gule krystaller (69,1% av teoretisk)

Frysepunkt: 58-60°C spaltning (diisopropyleter)

30 5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril

Til 9,0 g (138 mmol) hydroksylamin-hydroklorid i 70 ml abs. metanol og 7,74 g (138 mmol) kaliumhydroksid blir 18,45 g (95 mmol) 5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbaldehyd tilsatt,  
35 hvorved det innstiller seg en pH-verdi på 7. Etter 90 minutters omrøring ved romtemperatur, blir løsningsmidlet trukket av ved 30°C og resten fordelt mellom 100 ml vann og

100 ml metylenklorid. Fasene blir atskilt, den vandige fasen blir ekstrahert med 3 x 60 ml metylenklorid, de forenede organiske fasene blir vasket med 40 ml vann, tørket med natriumsulfat, filtrert og løsningsmidlet blir destillert av.

5

Det blir 26,0 g av en rest, og denne blir oppvarmet i 80 ml acetanhydrid i 10 minutter til koking. Løsningsmidlet blir trukket av i vakuum, og resten blir dekket til med 70 ml eter i et sjikt. Suspensjonen blir nøytralisert med natriumkarbonatoppløsning og filtrert over hyflo. Fasene blir atskilt, den vandige fasen ekstrahert med 3 x 30 ml eter, de forenede organiske fasene blir vasket med natriumkarbonatoppløsning, tørket med natriumsulfat/aktivkull, filtrert og løsningsmidlet blir filtrert av.

10

15

Utbytte: 13,2 g oransjebrune krystaller (72,5% av teoretisk)  
Frysepunkt: 73-75°C (petroleter)

Trans-6-brom-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-7-hydroksy-5H-tieno[3,2-b]-pyran-2-karbonitril

20

Til 11,0 g (57,5 mmol) 5,5-dimetyl-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril i 100 ml DMSO abs. blir det tilsatt 2,1 g (117 mmol) vann og 20,5 g (115 mmol) N-bromsuksinimid.

25

Etter 20 minutters omrøring blir reaksjonsblandingen fordelt mellom 250 ml vann og 150 ml etylacetat, og den vandige fasen blir mettet med natriumklorid. Fasene blir atskilt. Den vandige fasen blir ekstrahert med 3 x 50 ml etylacetat. De forenede organiske fasene blir vasket med 2 x 70 ml mettet kaliumhydrogenkarbonatoppløsning og 50 ml vann. Den organiske løsningen blir tørket med natriumsulfat/aktivkull, filtrert og løsningsmidlet avdestillert. De dannede 18,0 g lysegule krystallene blir omkrystallisert fra metanol med aktivkull.

30

35

Utbytte: 14,2 g fargeløse krystaller (85,7% av teoretisk)  
Frysepunkt: 155,5-156,0°C spaltning (metanol)

Eksempel 2

Trans-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-6-hydroksy-7-(2-okso-1-pyrrolidiny1)5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karboksylysyreamid

5 Til 2,0 g (6,9 mmol) trans-6-brom-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-7-hydroksy-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril i 10 ml DMSO abs. blir det tilsatt 0,32 g (7,29 mmol) natriumhydriddispersjon 55% i parafinölje ved romtemperatur. Etter 70 minutter blir  
10 0,85 g (10,0 mmol) 2-pyrrolidinon og deretter 0,44 g (10,0 mmol) natriumhydriddispersjon tilsatt. Reaksjonsblandingen blir etter 45 minutter dråpevis fortynnet med 25 ml vann og 0,5 ml iseddik, de utfelte krystallene blir filtrert og digerert med 2 x 5 ml iskald petroleter. De oppnådde beige  
15 krystallene blir omkrystallisert fra metanol/dimetylformamid.

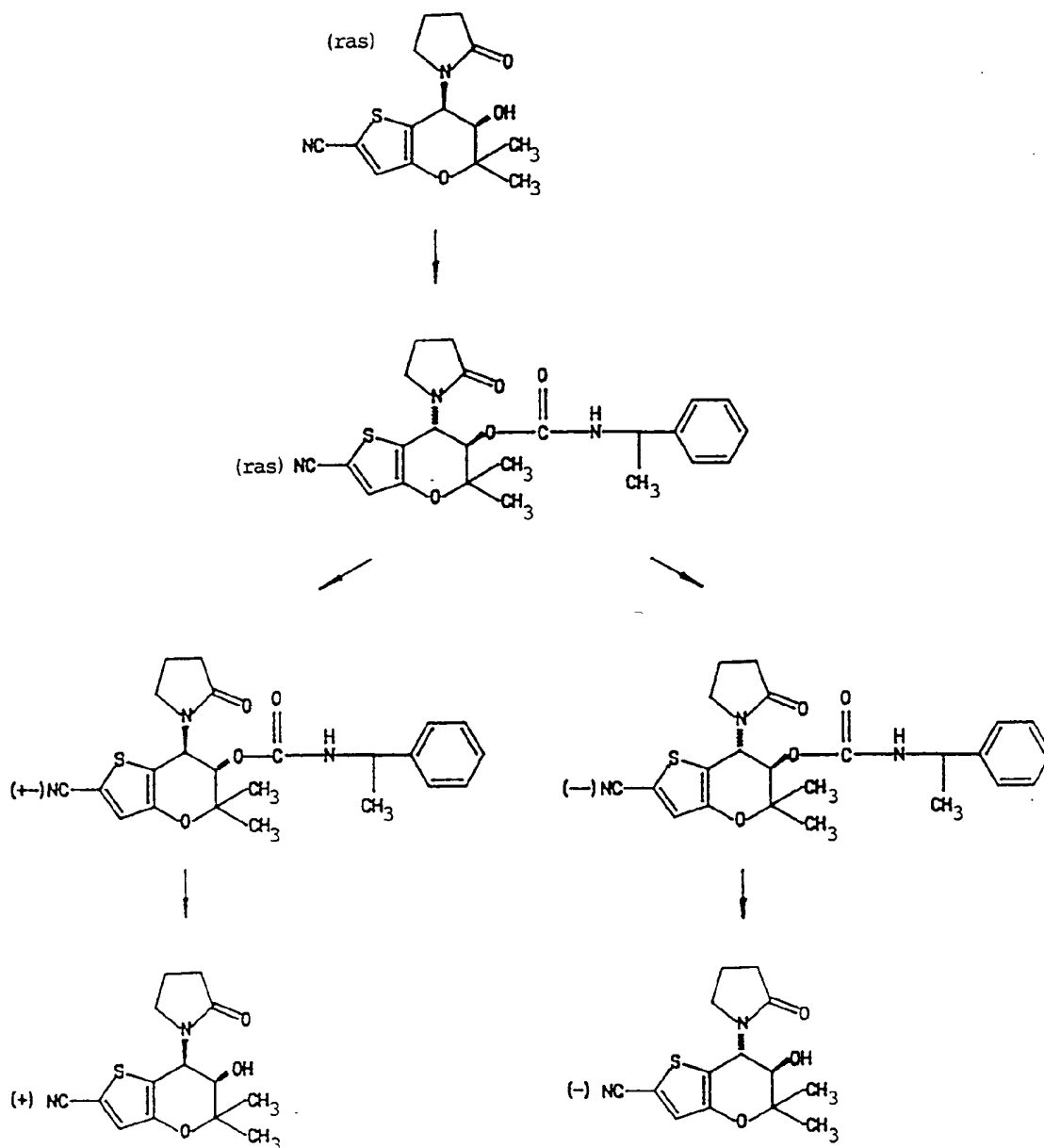
Utbytte: 0,92 g fargeløse krystaller (42% av teoretisk)

Frysepunkt: 297°C spaltning (metanol/DMF)

Eksempel 3Racemat-atskillelse

Skjemaet for racemat-atskillelse er fremstilt i følgende formelskjema:

## Formelskjema racemat-atskillelse:



1. Omsetning til ras-2-cyano-6,7-dihydro-7-(2-okso-1-pyrrolidinyl)-N-[(1-fenyl)-etyl]-5H-tieno[3,2-b]pyran-6-karbamat

5 4,5 g (15,4 mmol) ras-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-6-hydroksy-7-(2-okso-1-pyrrolidinyl)-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril blir suspendert med 2,49 g (16,9 mmol) (S)-(-)-alfa-metylbenzylisocyanat i toluen og oppvarmet til koking. Etter 70 timer er reaksjonen fullstendig og den ikke lenger klare  
10 løsningen blir inndampet til tørking.

De dannede gulaktive krystallene, 6,85 g, blir omkrystallisert fra aceton og aktivkull.

15 Utbytte: 5,31 g fargeløse krystaller (78,5% av teoretisk)  
Frysepunkt: 203-207°C (aceton)

2. Atskillelse av diastereomerene

20 Atskillelsen foregår ved søylekromatografi, hvorved de oppnådde blandingsfraksjonene hver gang igjen blir atskilt.

Løpemiddel: CHCl<sub>3</sub>:ET<sub>2</sub>O = 5:1

Stasjonærfase: 300 g kiselgel KG 60

25 Utgangsmengde: 5,3 g diastereomerblanding.

Resultat fra 3 atskillelser:

Tabell 1:

|                   | Første      | Andre  | Tredje | Sum    |
|-------------------|-------------|--------|--------|--------|
|                   | Atskillelse |        |        |        |
| 1. Fraksjon       | 0,82 g      | 0,68 g | 0,29 g | 1,79 g |
| Blandingsfraksjon | 3,80 g      | 2,35 g | 1,61 g | 1,61 g |
| 35 2. Fraksjon    | 0,52 g      | 0,56 g | 0,59 g | 1,67 g |

a) 1. Fraksjon:

(+)-2-cyano-6,7-dihydro-7-(2-okso-1-pyrrolidiny1)-N-[(1-fenyl)-etyl]-5H-tieno[3,2-b]pyran-6-karbamat

5 Frysepunkt: 198-200°C (acetone)

$\alpha_1$ (acetone) -0,52°

b) 2. Fraksjon:

10 (---)-6-cyano-6,7-dihydro-7-(2-okso-1-pyrrolidiny1)-N-[(1-fenyl)-etyl]-5H-tieno[3,2-b]pyran-6-karbamat

Frysepunkt: 203-205°C (acetone)

$\alpha_1$ (acetone) -0,44°

15 3. Avspalting av hjelpegruppen

Hver 1,4 g (3,2 mmol) atskilt diastereomer blir under nitrogenatmosfære løst i 12 ml toluen med 0,65 g (6,4 mmol) trietylamin. Ved 40°C blir 0,87 g (6,4 mmol) triklorsilan  
20 dråpevis tilsatt og omrørt i 3 timer ved denne temperatur. Det blir omrørt over natten ved romtemperatur.

reaksjonsblandingen blir blandet med 1,5 ml metanol og holdt i 15 minutter ved 80°C, blir satt til avkjøling og den  
25 utfelte ammoniumklorid blir filtrert av.

Etter borttrekking av løsningsmidlet blir råproduktet underkastet en kromatografisk rensing (70 g kiselgel KG 60, elueringsmiddel: etylacetat).

30 Det oppnådde produktet blir ennå en gang omkrystallisert fra etanol.

a) (+)trans-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-6-hydroksy-7-(2-okso-1-pyrrolidiny1)-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril  
35

Utbytte: 0,66 g fargeløse krystaller (71,0% av teoretisk)  
c<sub>1</sub>(metanol) +0,93°  
Frysepunkt: 187°C spaltning (etanol)

5 b) (-)trans-6,7-dihydro-5,5-dimetyl-6-hydroksy-7-(2-okso-1-pyrrolidiny1)-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbonitril

Utbytte: 0,74 g fargeløse krystaller (79,6% av teoretisk)  
c<sub>1</sub>(metanol) -0,91°  
10 Frysepunkt: 189°C spaltning (etanol)

Virkning av substansen fra eksempel 1 på blodtrykket hos våken, spontan hypertensiv rotte

15 Forsøkene ble gjennomført på spontane hypertensive rotter (fabrikant Madörin, Sveits, 245-395 g). Forsøksdyrene hadde et kateter bundet til A. carotis, bundet til en blodtrykksmåler med en transducer (fabrikant Statham). Dataene ble utarbeidet i en Hellige-kardiovaskulær analyser og opptegnet  
20 på en Watanabe WR 3101-4-skriver.

Forbindelsene fra eksempel 1 ble oppløst i en 10% alkoholisk oppløsning og administrert, enten intravenøst i halevenen eller oralt. Som kontroll ble løsningsmidlet administrert  
25 uten testsubstans. Virkningen av blodtrykket ble opptegnet inntil en time etter i.v.-administreringen og inntil 3 timer etter at den orale substansen var gitt.

30 Til konsentrasjon ble 4-5 forsøk gjennomført. Fra de således oppnådde verdiene ble ED<sub>20</sub> oppnådd ved lineær regresjonsanalyse (verdien som det diastoliske blodtrykket er redusert med 20%).

Resultatene er sammenfattet i tabell 2.

Tabell 2:

|    | Kons.<br>(mcg/kg) | Forandring i systolisk<br>blodtrykk i % | Forandring i diastolisk<br>blodtrykk i % |
|----|-------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 5  | 0 (kontr.)        | -1,8% ( $\pm 2,5$ )                     | -1,5% ( $\pm 4,4$ )                      |
|    | 10 (i.v.)         | -9,2% ( $\pm 3,4$ )                     | -5,6% ( $\pm 7,3$ )                      |
|    | 30 (i.v.)         | -30,0% ( $\pm 4,8$ )                    | -46,0% ( $\pm 6,0$ )                     |
|    | 100 (i.v.)        | -41,0% ( $\pm 6,6$ )                    | -65,5% ( $\pm 3,7$ )                     |
|    | 30 (p.o.)         | -2,3% ( $\pm 2,5$ )                     | -4,5% ( $\pm 2,9$ )                      |
|    | 100 (p.o.)        | -26,5% ( $\pm 5,4$ )                    | -23,0% ( $\pm 6,7$ )                     |
| 10 | 300 (p.o.)        | -38,0% ( $\pm 12,2$ )                   | -36,8% ( $\pm 13,1$ )                    |

Fra disse verdiene oppnås en ED<sub>20</sub> i.v. på 15,5 mcg/kg og en ED<sub>20</sub> p.o. på 90,4 mcg/kg.

15 Prosedyren ovenfor ble gjentatt med det unntak at som  
testsubstans ble det anvendt kromakalim (3,4-dihydro-2,2-  
dimetyl-3-hydroksy-trans-4-(2-okso-1-pyrrolidinyl)2H)-  
benzo[b]pyran-6-karbonitril, den foretrukne substansen i EP-A  
0 076 075). Resultatene av disse forsøkene er sammenfattet i  
20 tabell 3.

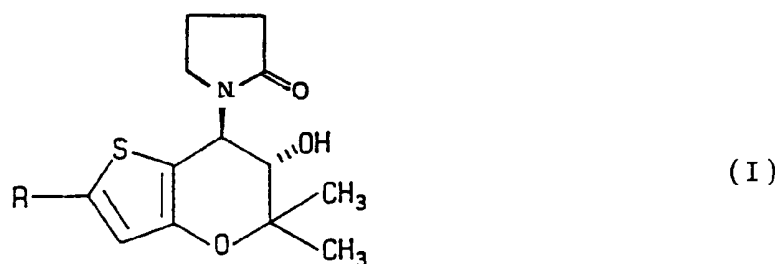
Tabell 3:

|    | Kons.<br>(mcg/kg) | Forandring i systolisk<br>blodtrykk i % | Forandring i diastolisk<br>blodtrykk i % |
|----|-------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 25 | 0 (kontr.)        | -1,8% ( $\pm 2,5$ )                     | -1,5% ( $\pm 4,4$ )                      |
|    | 10 (i.v.)         | -6,6% ( $\pm 4,0$ )                     | -6,6% ( $\pm 6,3$ )                      |
|    | 30 (i.v.)         | -26,5% ( $\pm 5,9$ )                    | -27,5% ( $\pm 7,9$ )                     |
|    | 100 (i.v.)        | -36,3% ( $\pm 9,0$ )                    | -58,3% ( $\pm 7,9$ )                     |
| 30 | 30 (p.o.)         | -3,3% ( $\pm 1,0$ )                     | -4,3% ( $\pm 1,5$ )                      |
|    | 100 (p.o.)        | -11,5% ( $\pm 6,8$ )                    | -11,3% ( $\pm 9,2$ )                     |
|    | 300 (p.o.)        | -22,8% ( $\pm 10,8$ )                   | -24,5% ( $\pm 11,3$ )                    |

Fra disse verdiene får man en ED<sub>20</sub> i.v. på 19,4 mcg/kg og en  
ED<sub>20</sub> p.o. på 213,4 mcg/kg.

P a t e n t k r a v

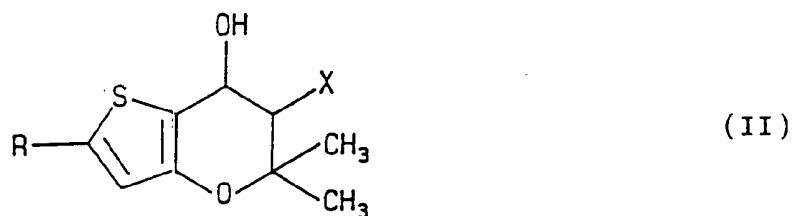
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tieno[3,2-b]pyraner med generell formel:



der

R betyr en rest  $-CN$ ,  $-CONH_2$ ,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse med generell formel:



der

X betyr klor, brom eller jod, med en forbindelse med generell formel:



i et inert organisk fortynningsmiddel i nærvær av minst 2 ekvivalenter av en sterk, ikke nukleofil base, som en alkalihydrid eller alkalitrimetylsilanolat og atskiller eventuelt det således oppnådde racematet i enantiomerene.